

Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen, in 2-Position substituierten Chromanderivaten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen, an der 2-Position substituierten Chromanderivaten aus den entsprechenden enantiomerenreinen Chroman-2-Carbonsäureestern.

Enantiomerenreine, in 2-Position substituierte Chromanderivate sind bedeutende Zwischenprodukte bei der Herstellung von Wirkstoffen für den Pflanzenschutz, wie z. B. Fungizide, Insektizide, Herbizide oder Pestizide oder von pharmazeutisch hochwirksamen Substanzen, oder sind selbst solche Wirkstoffe.

Es besteht daher ein Interesse an einer möglichst wirtschaftlichen Produktionsweise dieser Verbindungen.

Eine besonderere Bedeutung kommt unter anderem dem in 2-Position substituierten Chromanderivat (R)-2-Aminomethylchroman als Vorstufe des ZNS-aktiven Wirkstoffs ((R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chroman) zu.

(R)-2-Aminomethylchroman und eine Reihe weiterer 2-Aminomethyl-chromanderivate sind beispielsweise aus der Europäischen Patentanmeldung 0 707 007 A1 bekannt.

((R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chroman) ist ein Wirkstoff mit chiraler Struktur, der als reiner (R)-Antipode verwendet wird. Dementsprechend muss das Herstellverfahren so ausgewählt werden, dass nur der gewünschte Antipode entstehen kann.

Die Endstufe dieser Herstellung besteht in der Umsetzung des primären Amins 2-Aminomethylchroman zum sekundären Amin ((R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chroman).

Ein bevorzugter Weg zur Herstellung des enantiomerenreinen Endprodukts besteht darin, enantiomerenreines (R)-2-Aminomethylchroman als Vorstufe einzusetzen, weil diese Substanz keine enolisierbare funktionelle Gruppen neben dem Asymmetriezentrum aufweist und deshalb keine Gefahr der nachträglichen Racemisierung besteht. Jedoch setzt die Beschreibung dieses Wegs die Verfügbarkeit des besagten enantiomerenreinen (R)-2-Aminomethylchromans voraus.

Bei der Herstellung des enantiomerenreinen 2-Aminomethylchromans können zwei Wege beschritten werden: Entweder wird die Synthese unter Verwendung enantiomerenreiner Vorstufen oder Katalysatoren durchgeführt, oder an eine racemische Synthese schließt sich eine Racematspaltung an.

Eine racemische Synthese ausgehend von N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid ist in der WO 02/20507 beschrieben. Bei einer weiteren racemischen Synthese wird zunächst N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid mit HCl zu 2-Aminomethyl-chromen-4-on gespalten, welches dann anschließend mit Pd/C zu 2-Aminomethylchroman hydriert wird. In beiden Fällen kann das racemische 2-Aminomethylchroman durch eine Racematspaltung in die beiden Enantiomeren zerlegt werden.

Weitere Methoden zur Herstellung von (R)-2-Aminomethylchroman sind in der WO 00/35901 und in der WO 02/088117 beschrieben.

Eine weitere denkbare Reaktionssequenz zur Darstellung von enantiomerenreinen 2-Aminomethylchroman-Derivaten geht von den entsprechenden Chroman-2-Carbonsäureestern aus, die in die entsprechenden Carboxamide umgewandelt werden. Diese werden entweder direkt zum gewünschten Amin reduziert oder unter Wasserabspaltung zu den Carbonitrilen umgesetzt, die dann schließlich durch Reduktion in die gewünschten Endprodukte überführt werden.

Diese auf den ersten Blick attraktiv erscheinende Synthese von 2-Aminomethylchroman- und anderen in 2-Position substituierten Chroman-

derivaten, würde man jedoch nicht in Betracht ziehen, wenn es auf die Herstellung von enantiomerenreinen Produkten - das heißt auf den Erhalt der Chiralität - ankommt, da bei dieser Synthese alkalische Reaktionsbedingungen herrschen (Verwendung von Ammoniak).

5 Bekanntermaßen besteht unter alkalischen Reaktionsbedingungen die Gefahr der Deprotonierung des Carbonsäureesters, die zur einer partiellen Racemisierung führt. Die Verwendung von Ammoniak zur Herstellung von enantiomerenreinem Amid erscheint folglich nicht ratsam.

10 Entgegen den Erwartungen wurde von den Erfindern der vorliegenden Patentanmeldung nun gefunden, dass die Chiralität der enantiomerenreinen Chroman-2-Carbonsäureester bei der Umsetzung mit Ammoniak zu den entsprechenden Carboxamiden unter alkalischen Bedingungen sehr wohl erhalten bleibt und zwar dergestalt, daß die Carboxamide mit einem Enantiomerenüberschuß von > 90% erhalten werden können.

15

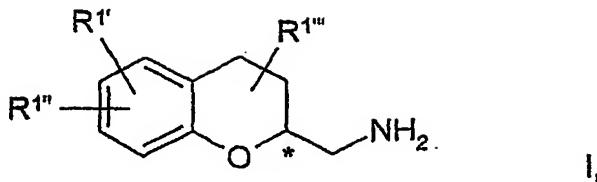
Ebenso überraschend ist der Erhalt der Chiralität bei der Reduktion der Carboxamide zu den primären 2-Aminomethylchroman-Derivaten, weil dieser Schritt mit komplexen Hydriden wie LiAlH_4 und somit ebenfalls unter alkalischen Bedingungen durchgeführt wird.

Auch die unter stark sauren Bedingungen verlaufende Dehydratisierung des Amids zum Nitril könnte über Enol-Bildung zu einer Racemisierung führen.

20

25 Sämtliche Teilschritte des erfindungsgemäßen Verfahrens sind für sich genommen so enantioselektiv, daß nach der Durchführung aller Teilschritte, also des gesamten Verfahrens stets ein Enantiomerenüberschuß von > 90%, vorzugsweise > 95%, ganz besonders bevorzugt > 99% erhalten wird.

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen 2-Aminomethyl-Chromanderivaten der Formel I,



5 worin das mit dem Stern markierte Kohlenstoffatom mit einem Enantiomerenüberschuß von > 90% in der (R)- oder in der (S)-Konfiguration vorliegt und worin

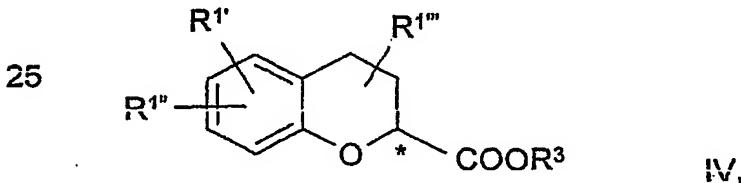
 R¹, R^{1''}, R^{1'''} jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA,
 CH₂R², NHA, NA₂ oder Ar,

10 R² OA oder NA₂,

 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

15 Ar ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA oder NA₂, substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S und

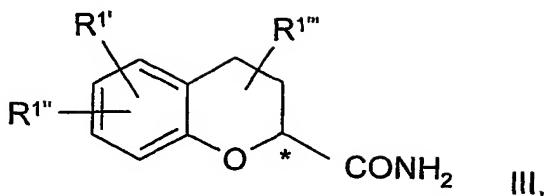
20 Hal F, Cl, Br oder I
bedeutet,
dadurch gekennzeichnet, daß ein entsprechender (R)- oder (S)-Chroman-2-Carbonsäureester der Formel IV



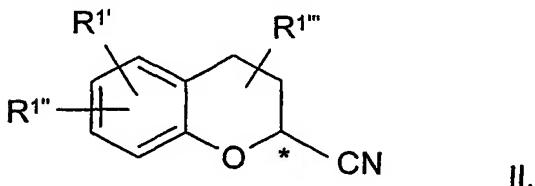
worin

 R³ Methyl, Ethyl, 1-Propyl, iso-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, iso-Butyl oder Allyl bedeutet,

30 mit Ammoniak zu einem Carbonsäureamid der Formel III umgesetzt wird



5 welches dann weiter zu einem Carbonitril der Formel II dehydratisiert wird



10 das dann schließlich zu einer Verbindung der Formel I reduziert wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin - als Teilschritt des vorgenannten Verfahrens - ein Verfahren zur Herstellung von (R)- oder (S)-Chroman-2-Carboxamiden der Formel III mit einem Enantiomerenüberschuß von > 90%, dadurch gekennzeichnet, daß ein entsprechender (R)- oder (S)-Chroman-2-Carbonsäureester der Formel IV mit Ammoniak zu einem Chroman-2-Carboxamid der Formel III umgesetzt wird.

Dabei haben die vorgenannten Reste vorzugsweise folgende Bedeutungen:

20 R¹, R^{1''}, R^{1'''} bedeutet jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA, CH₂R² oder Ar, wobei A, Ar, Hal und R² eine der nachfolgend beschriebenen Bedeutungen haben. R¹, R^{1''}, R^{1'''} sind insbesondere Wasserstoff, Fluor, Alkyl (unverzweigt oder verzweigt mit 1-6 C-Atomen) oder Alkoxy. Besonders bevorzugt sind R¹, R^{1''}, R^{1'''} gleichzeitig Wasserstoff.

25 Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

30 R² bedeutet OA oder NA₂, wobei A die vor- und nachstehend genannte Bedeutung hat.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome.

A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-

5 Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

10 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Ferner bedeutet A Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder 2,6,6-Trimethyl-

bicyclo[3.1.1]heptyl, jedoch ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene,

15 vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Bornan oder Campher, wobei jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

20 Ar bedeutet ein ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA, oder NA₂ substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S.

25 Bevorzugte cyclische Systeme sind unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl.

R^3 bedeutet Methyl, Ethyl, 1-Propyl, iso-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, iso-Butyl oder Allyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl. Besonders bevorzugt ist R^3 Methyl oder Ethyl.

5 Bevorzugt als Reaktanden des erfindungsgemäßen Verfahrens sind Verbindungen der Formeln I bis IV, worin
 R^1 , $R^{1''}$, $R^{1'''}$ jeweils unabhängig voneinander H, F, A, OA,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
und

10 R^3 Methyl oder Ethyl
bedeuten.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens liegen die Verbindungen der Formeln I bis IV in der (R)-Konfiguration vor.

15 Ein besonders bevorzugtes Edukt des erfindungsgemäßen Verfahrens ist (R)-Chroman-2-Carbonsäure-Ethylester, der über (R)-Chroman-2-Carboxamid und weiter über (R)-Chroman-2-Carbonitril zu (R)-2-Aminomethylchroman umgesetzt wird.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher ebenfalls die Zwischenprodukte (R)-Chroman-2-Carboxamid und (R)-Chroman-2-Carbonitril sowie deren Salze und Solvate.

25 Die erfindungsgemäße Dehydratisierung des Carboxamids zum Carbonitril erfolgt bevorzugt mit $SOCl_2$, jedoch können auch andere geeignete Dehydratisierungsmittei wie zum Beispiel Trifluoressigsäureanhydrid, Cyanurchlorid oder Phosphorsäuretrimethylsilylether eingesetzt werden.

30 Die erfindungsgemäße Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel. Als inerte Lösungsmittel für die zuvor beschriebenen Um-

setzungen eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Die Menge des Lösungsmittels ist nicht kritisch, in der Regel können 0,5 g bis 500 g, vorzugsweise 5 g bis 100 g Lösungsmittel je g Edukt zugesetzt werden.

Die Reaktionstemperatur für die zuvor beschriebenen Umsetzungen liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen etwa -10 °C und 200 °C, normalerweise jedoch zwischen -10 °C und 100 °C.

10 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Sekunden und mehreren Tagen, vorzugsweise zwischen 1 Minute und 24 Stunden.

15 Unter den "angewendeten Bedingungen" im Sinne dieser Erfindung werden die Art und Menge des Lösemittels, die Art und Menge von Reagentien, die Reaktionsdauer, die Reaktionstemperatur sowie weitere Details der Reaktionsführung wie bspw. die Rührergeschwindigkeit oder die sonstige Beschaffenheit des Reaktionsgefäßes verstanden. Aber auch das Substitutionsmuster der Edukte ist von Bedeutung für den Reaktionsverlauf und 20 zählt damit zu den "angewendeten Bedingungen".

In der Regel wird das Ende der erfindungsgemäßen Umsetzungen durch geeignete Analysemethoden, z. B. Dünnschichtchromatographie oder HPLC, ermittelt und die jeweilige Umsetzung unterbrochen.

25 Durch übliche Aufarbeitungsschritte wie z. B. Wasser- oder Säurezugabe zum Reaktionsgemisch und Extraktion können die erfindungsgemäßen Produkte und Zwischenprodukte nach Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden. Es kann vorteilhaft sein, zur weiteren Reinigung des Produktes eine Destillation oder Kristallisation anzuschließen.

30 Die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren verwendeten

enantiomerenreinen Chroman-2-Carbonsäureester sind in der Regel bekannt. So wird bspw. in der EP 0 448 254 A2 die Herstellung dieser Verbindungen durch Racematspaltung mit Lipasen beschrieben. Sollten sie nicht bekannt sein, können die Chroman-2-Carbonsäureester nach an sich 5 bekannten Methoden hergestellt werden, wie sie in der Literatur beschrieben sind (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Man kann aber auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10 Im allgemeinen wird man dabei wie folgt vorgehen:

Ein enantiomerenreiner Chroman-2-Carbonsäureester wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Methanol gelöst, durch diese Lösung Ammoniakgas geleitet oder eine wässrige Ammoniaklösung zugegeben. 15 Nach Beendigung der Reaktion wird das aus dem Reaktionsgemisch abgetrennte Carboxamid in einem zweiten Lösungsmittel, bspw. Toluol, gelöst und mit einem Dehydratisierungsagens wie etwa Thionylchlorid versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das aus dem Reaktionsgemisch abgetrennte Carboxamid in einem zweiten Lösungsmittel, bspw. Toluol, gelöst und mit einem Dehydratisierungsagens wie etwa Thionylchlorid versetzt. 20 Das dabei erhaltene Carbonitril wird in einem weiteren Lösungsmittel, bspw. methanolischem Ammoniak, gelöst und - bspw. an einem Festphasenkatalysator wie Raney-Nickel - zu dem erfindungsgemäßen 2-Aminomethylchroman hydriert. Optional kann das Carbonitril auch mit einem anderen Reduktionsmittel 25 (z.B. LiAlH₄, di-Isobutyl-Aluminiumhydrid, Diboran) reduziert werden.

Bei Bedarf kann das 2-Aminomethylchroman mit Salzsäure in das entsprechende Hydrochlorid überführt werden.

30 Unter "enantiomerenrein" im Sinne der vorliegenden Erfindung wird ein Enantionmerenüberschuß von >90%, vorzugsweise >95%, ganz besonders bevorzugt > 99% verstanden.

Zum Schutz von Substituenten vor unerwünschten Reaktionen bei der erfundungsgemäßen Reduktion und/oder sich daran anschließenden Aufarbeitungsschritten setzt man gegebenenfalls Schutzgruppen ein, die nach erfolgter Reduktion des Nicotinsäure-Morpholinamid wieder abgespalten werden. Methoden zur Verwendung von Schutzgruppen sind beispielsweise in Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition John Wiley & Sons (1999) beschrieben.

10

Auch ohne weitere Ausführungsformen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

20

Beispiele

1. Herstellung von (R)-Chroman-2-carbonsäureamid

40,0 g (R)-Chroman-2-carbonsäureethylester werden in 40 ml Methanol gelöst. In diese Lösung wird bei 20 bis 40 °C langsam Ammoniakgas eingeleitet, bis insgesamt 8,0 g Ammoniak aufgenommen sind. Die Lösung wird weitere 15 Stunden gerührt, wobei sich eine Suspension bildet. Nach Abkühlen auf 0°C wird der Feststoff abgesaugt, mit kaltem Methanol gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Die Ausbeute beträgt 21,5 g (63% d.Th.). Die Enantiomerenreinheit ist größer als 99% e.e.

Reaktionskontrolle durch HPLC, Methode: stationäre Phase Chiracel OJ (Chiral Technologies, Exton, USA), mobile Phase 90% Heptan + 10% I-

sopropanol, Fluss 0,5 ml/Minute.

Retentionszeiten: (R)-Amid = 22 Minuten, (S)-Amid = 28 Minuten

2. Herstellung von (R)-Chroman-2-Carbonitril

5 105,5 g (R)-Chroman-2-carbonsäureamid aus Beispiel 1 werden in 700 ml Toluol mit 85,0 g Thionylchlorid versetzt und anschliessend 24 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach Abdestillieren von ca. 200 ml Thionylchlorid/Toluol-Azeotrop wird bei Raumtemperatur 5%ige Natronlauge zugegeben bis pH 9 erreicht ist. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Toluol nachextrahiert. Die vereinigten Toluolphasen werden über Kieselgel filtriert und danach zum Rückstand eingeengt.

10 Die Ausbeute beträgt 92 g (88% d.Th.). Die Enantiomerenreinheit ist grösser als 99% e.e.

Reaktionskontrolle durch HPLC, Methode: stationäre Phase Chiralpak AD (Chiral Technologies, Exton, USA); mobile Phase Methanol, Fluss 0,5 ml/Minute.

15 Retentionszeiten: (R)-Amid = 4,04 Minuten, (S)-Amid = 4,65 Minuten .

3. Herstellung von (R)-2-Aminomethylchroman

20 0,2 g (R)-Chroman-2-Carbonitril aus Beispiel 2 werden in 50 ml methanolischem Ammoniak gelöst, mit 1 g methanolfeuchtem Raney-Nickel versetzt und innerhalb von 10 Stunden bei 3 bar und 60 °C hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt, das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge extrahiert, filtriert und eingeengt.

25 Die Ausbeute an (R)-2-Aminomethylchroman beträgt 0,13 g (62% d.Th.) Die Enantiomerenreinheit ist grösser als 99% e.e.

Reaktionskontrolle durch HPLC, Methode: stationäre Phase Chrownpak CR(+) (Chiral Technologies, Exton, USA) 150mm x 4 mm, Säulentemperatur 40 °C, mobile Phase 90% Wasser + 10% Methanol, mit HClO4 auf pH 30 2,0 eingestellt, Flussrate 1;2 ml/min.

Retentionenzeiten: (S)-Amin = 11 Minuten, (R)-Amin = 26 Minuten

4. Herstellung von (R)-2-Aminomethylchroman, Hydrochlorid

4,8 g (R)-Chroman-2-Carbonitril aus Beispiel 2 werden in 50 ml THF gelöst

5 und bei -5 °C mit 12 g einer 10%igen LiAlH₄-Lösung in THF versetzt und bei dieser Temperatur zwei Stunden gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Wasser hydrolysiert, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen, mit konzentrierter Salzsäure versetzt und die Kristalle abfiltriert.

10 Die Ausbeute nach Trocknung beträgt 3.4 g (57% d.Th.) Die Enantiomerenreinheit ist grösser als 99%e.e.

15

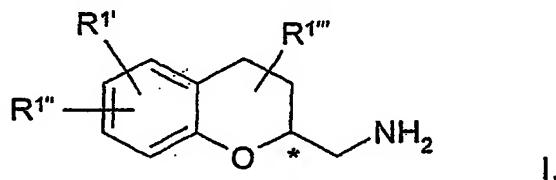
20

25

30

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von chiralen 2-Aminomethyl-
 5 Chromanderivaten der Formel I,



10 worin das mit dem Stern markierte Kohlenstoffatom mit einem Enantio-
 merenüberschuß von > 90% in der (R)- oder in der (S)-Konfiguration
 vorliegt und worin

R¹, R^{1'}, R^{1''} jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA, COR²,
 CH₂R², NHA, NA₂ oder Ar,

15 R² OA oder NA₂,

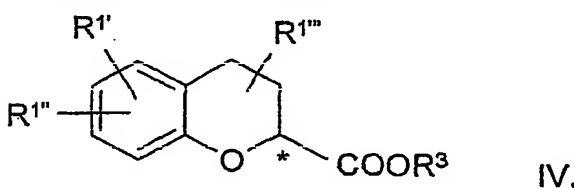
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-
 Atome durch F ersetzt sein können,

20 Ar ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes,
 unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA,
 NA₂, substituiertes ein- oder mehrkerniges homo-
 oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S
 und

25 Hal F, Cl, Br oder I

bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß ein enantionmerenreiner (R)- oder (S)-
 Chroman-2-Carbonsäureester der Formel IV

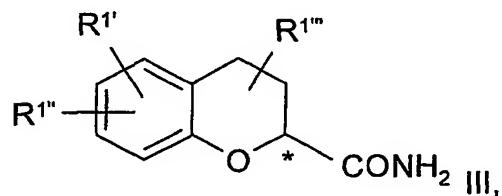


worin

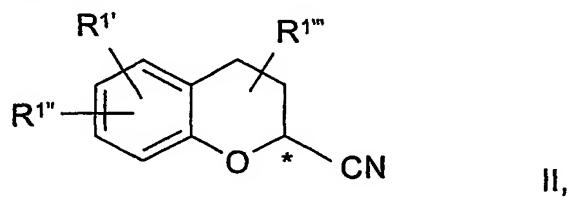
R^3 Methyl, Ethyl, 1-Propyl, iso-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, iso-Butyl
oder Allyl bedeutet

mit Ammoniak zu einem Carbonsäureamid der Formel III umgesetzt

5 wird



10 welches dann weiter zu einem Carbonitril der Formel II dehydratisiert
wird



15 das dann schließlich zu einer Verbindung der Formel I reduziert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin

R^1 , R^1' , R^1'' jeweils unabhängig voneinander H, F, A, OA,

20 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
und

R^3 Methyl oder Ethyl

bedeutet.

25 3. Verfahren nach Anspruch 2, worin

R^1 , R^1' , R^1'' H und

R^3 Ethyl

bedeutet.

30 4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, daß das mit dem Stern markierte chirale Kohlenstoff-

atom der Formeln I bis IV in der (R)-Konfiguration vorliegt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Edukt (R)-Chroman-2-Carbonsäure-Ethylester eingesetzt wird.

5

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Reagens zur Herstellung des Carbonitrils der Formel II aus dem Carboxamid der Formel III SOCl_2 , Trifluoressigsäureanhydrid, Cyanurchlorid oder Phosphorsäuretrimethylsilylether eingesetzt wird.

10

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel zur Herstellung des Chromanamins der Formel I aus dem Carbonitril der Formel II LiAlH_4 oder Wasserstoffgas unter Heterogenkatalyse eingesetzt werden.

15

8. Zwischenverbindung der Formel III, bestehend aus (R)-Chroman-2-Carboxamid und seinen Salzen und Solvaten.

20

9. Zwischenverbindung der Formel II, bestehend aus (R)-Chroman-2-Carbonitril und seinen Salzen und Solvaten.

10. Verfahren zur Herstellung von (R)- oder (S)-Chroman-2-Carboxamiden der Formel III gemäß Anspruch 1 mit einem Enantiomerenüberschuß von > 90%, dadurch gekennzeichnet, daß ein enantionmerenreiner (R)- oder (S)-Chroman-2-Carbonsäureester der Formel IV gemäß Anspruch 1 mit Ammoniak zu einem Chroman-2-Carboxamid der Formel III umgesetzt wird.

25

30